Ueber 3,5-alkylierte Piperidin-Derivate sowie zwei neue, die Oxetongruppierung enthaltende tricyklische Ringsysteme

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde,
genehmigt von der Philosophischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

Paul Schumann

aus Breslau

Tag der mündlichen Prüfung 18. April 1935
Tag der Promotion 10. Mai 1935

Jena 1935

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn, G.m.b.H., Jena

70

Referenten: Professor Dr. C. Mannich
Hofrat Professor Dr. Schlenk.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem hochverehrten Lehrer und Förderer

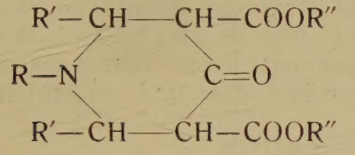
Herrn Professor Dr. C. Mannich

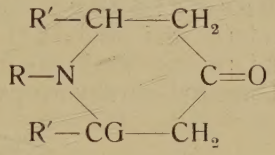
Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität Berlin

aus Dankbarkeit gewidmet.

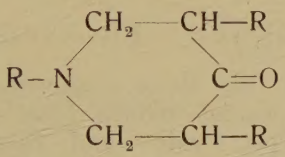
Theoretischer Teil.

Nach Petrenko-Kritschenko[1]) kondensiert sich Acetondikarbonsäureester mit Benzaldehyd und Ammoniak oder Methylamin zu einem Piperidon-Derivat. Nachdem gefunden war, daß auch aliphatische Aldehyde in Reaktion treten[2]), sind unter Verwendung von Acetaldehyd, Propionaldehyd und n-Butyraldehyd eine Anzahl Piperidon-dikarbonsäureester der allgemeinen Formel I dargestellt worden, aus denen durch Verseifung und Dekarboxylierung 1, **2**, **6**-substituierte Piper-





idone (II) erhalten wurden. Von 1, **3**, **5**-substituierten Piperidonen III



(R = Alkyl)

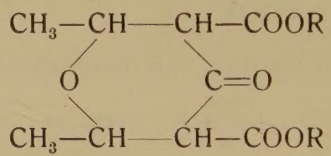
ist hingegen bislang nur das 1, 3, 5-Trimethyl-piperidon bekannt[3]); es entstand neben anderen Basen aus Methylamin, Formaldehyd und Diäthylketon. In der vorliegenden Arbeit werden einige weitere 1, 3, 5-substituierte Piperidone beschrieben, die in guter Ausbeute aus 3, 5-alkylierten Piperidon-3, 5-dikarbonsäureestern zu erhalten sind; für letztere wurde eine Synthese ausgearbeitet. In einem Falle führte die Abspaltung der Karboäthoxygruppen zu einem neuen Ringsystem, das durch seine leichte Bildungsweise und große Beständigkeit bemerkenswert ist.

Verbindungen der Formel I sind, wie die Eisen-3-Reaktion zeigt, enolisierbar; denn sie besitzen als β-Ketosäureester in 3- und

---

1) B. **39**, 1358 [1906].
2) C. Mannich, Arch. Pharmaz. **272**, 332—341, 351—359 [1934].
3) C. Mannich, Arch. Pharmaz. **255**, 261 [1917].

in 5-Stellung reaktionsfähige Wasserstoffatome[4] [5]; sie sollten daher alkylierbar sein. In der Tat wirken Natriumalkoholat oder Natriumpulver auf die Basen ein; doch sind aus den Enolaten durch Umsetzung mit Methyljodid die gewünschten Produkte nicht zu erhalten. Hingegen gelangt man zu den gesuchten 3, 5-alkylierten Piperidon-Derivaten durch Übertragung der Synthese von Petrenko-Kritschenko auf α, α'-dialkylierte Acetondikarbonsäureester[6]. Hierbei zeigt sich, daß die Wahl des Aldehyds und das Arbeiten in alkalischer Lösung von entscheidendem Einfluß auf das Gelingen der Kondensation ist. Während nämlich nicht substituierte Acetondikarbonsäureester mit Formaldehyd und Methylamin keine Piperidon-Derivate liefern[7], gelingt im Gegensatz hierzu bei Verwendung alkylierter Acetondikarbonsäureester die Piperidon-Kondensation nur mit Formaldehyd. Dieser Befund steht mit denen von Mannich und Mück[8], Mannich und Mohs[9] und Mannich und Veit[10] in Übereinstimmung. Diese stellten fest, daß Dimethyl-tetrahydro-pyron-dikarbonsäureester und Piperidon-di-



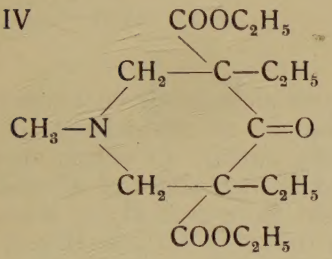
karbonsäureester (I), die als α, α'-substituierte Acetondikarbonsäureester aufgefaßt werden können, zwar mit Formaldehyd und primären Aminen Pydin- und Bispidin-Derivate liefern, nicht aber mit anderen Aldehyden. Bei Verwendung nicht alkylierter Acetondikarbonsäureester muß zur Erzielung einer guten Ausbeute in neutraler Lösung gearbeitet werden[11]; alkylierte

4) C. Mannich und P. Mohs, B. **63,** 608 [1930].
5) Veit, Dissertation Berlin, 6 und 8 [1932].
6) Herstellung der α, α'-dialkylierten Acetondikarbonsäureester nach von Pechmann, A. **261,** 177 [1891], und G. Schröter, B. **49,** 2711 [1911]. Will man die Darstellung in äthylalkoholischer Lösung vornehmen, so arbeitet man zweckmäßig mit Acetondikarbonsäure diäthylester. Wie in ähnlichen Fällen (z. B. Dieckmann und Wittmann, B. **55,** 3347 [1922]) häufig beobachtet, erfolgt bei Verwendung von Acetondikarbonsäure dimethylester mehr oder minder weitgehende Umesterung.
7) Veit, Dissertation Berlin, 5 [1932].
8) B. **63,** 604 [1930].
9) B. **63,** 608 [1930].
10) Veit, Dissertation Berlin, 8 [1932].
11) C. Mannich, Arch. Pharmaz. **272,** 327 [1934].

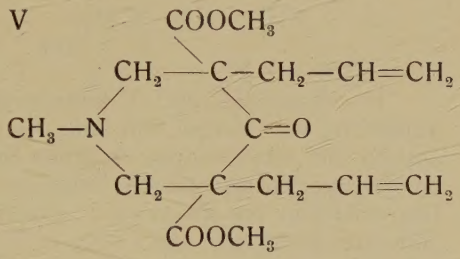
Ester verlangen das Amin als freie Base, mit salzsaurem Methylamin gelingt bei gleichen Versuchsbedingungen die Kondensation nicht.

An 3, 5-substituierten Piperidon-dikarbonsäureestern wurden dargestellt der 1-Methyl-3, 5-diäthyl-4-oxo-piperidin-3, 5-dikarbonsäure-diäthylester (IV), der 1-Methyl-3, 5-diallyl-4-oxo-piperidin-3, 5-dikarbonsäure-dimethylester (V) und der entsprechende -Diäthylester (VI); letzterer lieferte durch Hydrierung den Propylester (VII) und durch Anlagerung von Bromwasserstoff an die Allyl-Doppelbindungen den β-Brompropylester (VIII).

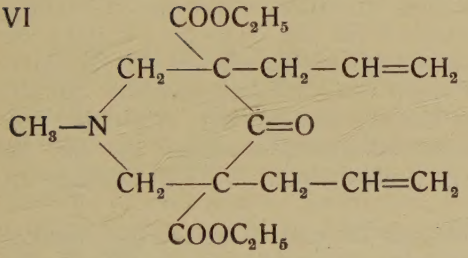
IV



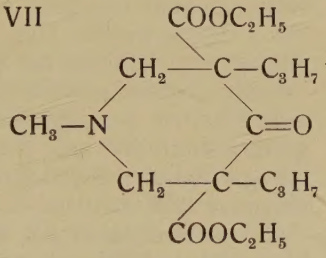
V



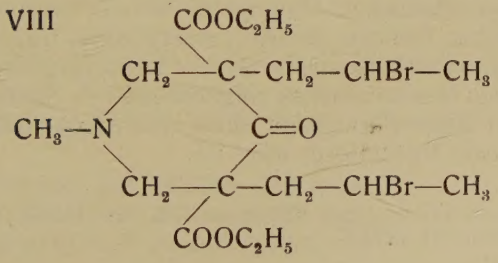
VI



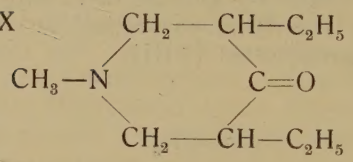
VII

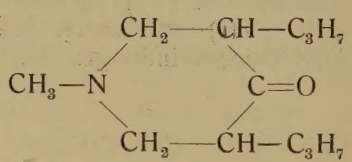


VIII



Die Verseifung und Abspaltung der Karboxylgruppen gelingt durch längeres Erhitzen mit Salzsäure; die besten Ausbeuten wurden bei Verwendung von 25%iger Säure erzielt. Während IV und VII hierbei die erwarteten 1, 3, 5-substituierten Piperidone IX und X lieferten, ergab VI ebenfalls in guter Ausbeute ein Produkt, in dem die Karbonylgruppe nicht mehr nachweisbar war.

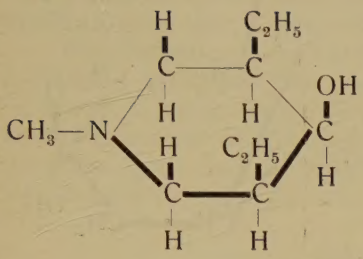
IX 

X 

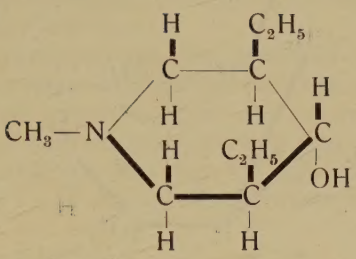
Die Basen IX und X können in zwei stereoisomeren Formen auftreten, von denen eine die Alkylgruppen in cis-Stellung, die andere die Alkylgruppen in trans-Stellung enthält. Es wurde aber nur je eine Form erhalten; Isomere sind nicht beobachtet worden. Die cis-Form ist als Meso-Form nicht in optisch aktive Komponenten zerlegbar; die trans-Form sollte, da sie eine Razem-Form ist, spaltbar sein. Die Propylbase (X) ließ sich durch fraktionierte Kristallisation ihres Bitartrates nicht in optisch aktive Komponenten zerlegen; es ist dies ein Hinweis auf die cis-Stellung der Propylgruppen. Den Beweis für die cis-Stellung der Alkylgruppen liefert die Reduktion dieser Ketobasen zu den Alkoholbasen, wobei nur die cis-Form zwei Alkoholbasen, die tatsächlich erhalten wurden, liefern kann (siehe unten). Auch die Ausgangsmaterialien, die Piperidon-dikarbonsäure-ester IV und VII müssen daher die gleichartigen Substituenten in cis-Stellung zueinander enthalten haben.

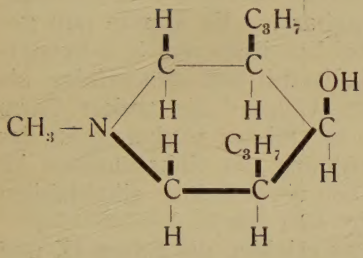
Die Reduktion der Ketobasen IX und X liefert die Alkoholbasen XI und XII, die beide in einer α- und in einer β-Form erhalten wurden. Da ein über gut kristallisierende Salze gereinigtes, also sterisch einheitliches Material verwendet wurde, müssen die beiden erhaltenen Formen an dem das Hydroxyl tragenden Kohlenstoffatom geometrisch isomer sein; die Substituenten an den Kohlenstoff-Atomen 3 und 5 stehen folglich in cis-Stellung. Denn die Reduktion der trans-Form kann nur eine Alkoholbase liefern, die naturgemäß eine Razemform wäre [12]).

12) C. Mannich, Arch. Pharmaz. **272**, 326 [1934]; Fresenius, Dissertation Berlin, 11 [1932].

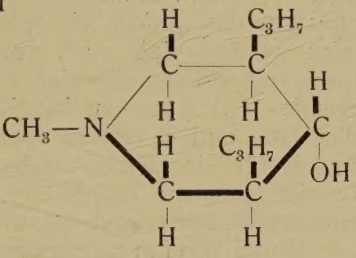


XI



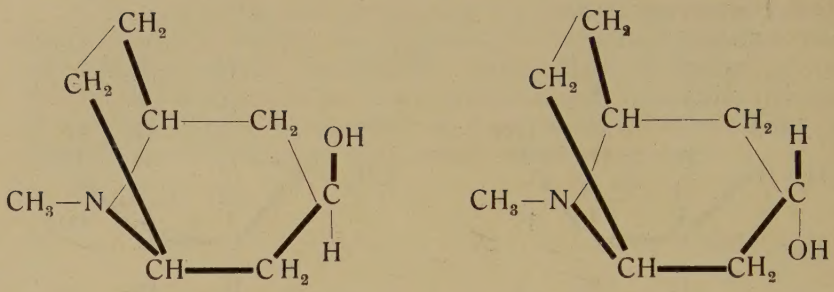


XII



Während die Reduktion des von C. Mannich [13]) dargestellten cis- (meso) 1, 2, 6-Trimethyl-oxo-piperidins ebenso wie die Reduktion des Tropinons [14]) nur eine Alkoholbase, das „offene" φ-Tropin, bzw. das φ-Tropin, lieferte, sind in den hier untersuchten Fällen beide möglichen Isomeren, wenn auch bei Wiederholung der Versuche in wechselnden Ausbeuten, gebildet worden. Welche Form die Hydroxylgruppe in cis-Stellung, welche Form sie in trans-Stellung zu den Äthyl- oder Propylgruppen enthält, kann ebenso wie beim Tropin und Pseudotropin nicht entschieden werden. Das Tropin läßt sich mittelst Natriumamylat in Pseudotropin überführen [15]). Staudinger zeigte, daß ein von ihm auf ganz andere Weise erhaltenes 1, 2, 6-Trimethyl-4-oxy-piperidin vom Schmp. 89,5—90,5° durch Natriumamylat in das von Mannich dargestellte „offene" φ-Tropin vom Sdp.$_{12}$ 106—108° übergeführt

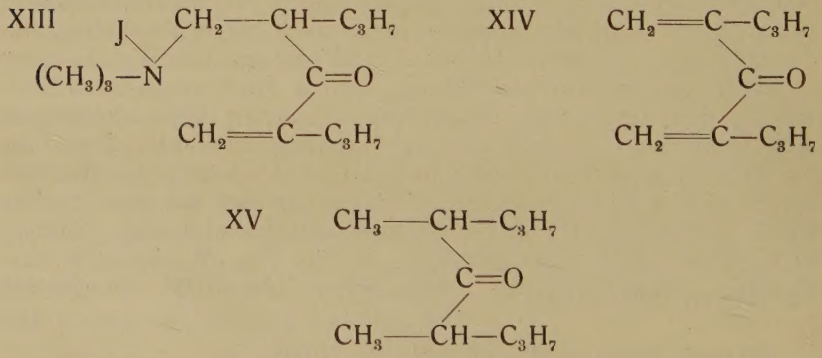
13) Arch. Pharmaz. **272**, 330, 355—356 [1934].
14) Willstätter, B. **29**, 941 [1896].
15) Willstätter, B. **29**, 944 [1896].



Tropin und Pseudotropin

wird [16]); er bewies damit, daß die Willstättersche Umlagerung auf das „offene" Tropin übertragbar ist. Es konnte nun gezeigt werden, daß auch von den beiden isomeren 3, 5-Propyl-4-oxy-piperidinen die eine Form alkalistabil und demzufolge als Pseudo- (φ) Form zu bezeichnen ist, während die andere Form alkalilabil und in erstere überführbar ist. Dieses Verhalten ist der Beweis für die gleiche sterische Anordnung der Substituenten im Tropin, „offenen" Tropin und in dem neu dargestellten alkalilabilen 1-Methyl-3, 5-dipropyl-4-oxy-piperidin (β-Form).

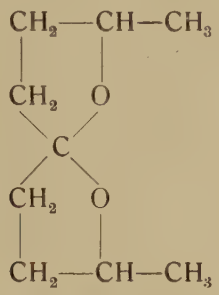
Durch Hofmannschen Abbau erleiden die Basen IX und X leicht Ringöffnung und lassen sich weiter in stickstoffreie Ketone überführen. So liefert das Dipropyl-piperidon X über das Jodmetyhlat des (α-Propyl-β-dimethylamino)-äthyl(α'-propyl)-vinyl-ketons (XIII) das α, α'-Dipropyl-divinyl-keton (XIV), das



16) Staudinger, C. 1927, I, 811; Reichstein, Dissertation Zürich 1924.

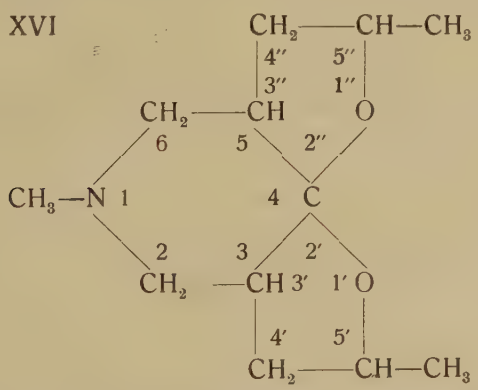
durch Hydrierung in das α, α'-Dipropyl-diäthylketon (XV) übergeht. Von letzterem konnte wohl infolge von sterischer Abschirmung kein Semikarbazon oder Oxim erhalten werden [17]).

Die Abspaltung der Karboäthoxygruppen aus dem 1-Methyl-3, 5-diallyl-4-oxo-piperidin-3, 5-dikarbonsäure-diäthylester (VI) führte zu einem Körper, dessen Bruttoformel gegenüber der des erwarteten Piperidons ein Molekül Wasser mehr enthält. Das genauere Studium ergab, daß die Substanz in analoger Reaktion wie das von Volhard [18]) aus Diallylaceton dargestellte Dimethyl-



oxeton entstanden ist. Es handelt sich bei dem neuen Körper um eine trizyklische, tertiäre Base mit einem zugleich in drei Ringen stehenden Kohlenstoff-Atom, nämlich das 1, 5′, 5″-Trimethyl-bis (tetrahydro-furano)-(3′, 2′: 3, 4,; 2″, 3″: 4, 5)-piperidin (XVI); sei-

XVI



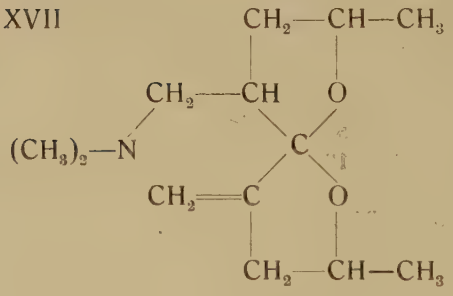
17) So gibt z. B. das Hexamethylaceton ebenfalls kein Oxim; siehe Walter Hückel: Theoretische Grundlagen der organischen Chemie Bd. II, 248.

18) A. **267,** 89, 90 [1892].

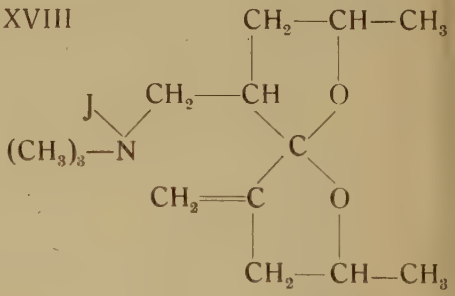
ner Entstehung nach kann es auch als inneres Acetal des 1-Methyl-3, 5-bis-(β-oxy-propyl)-4-oxo-piperidins aufgefaßt werden.

Die Beständigkeit des Oxetonsystems gegen Alkali ermöglicht die Aufsprengung des Piperidin-Ringes und Abtrennung des Stickstoffes durch Hofmannschen Abbau, ohne die Oxetongruppierung anzugreifen, so daß auf diese Weise einige neue Oxeton-Derivate erhalten wurden. Die Öffnung des Piperidin-Ringes führte zunächst zur ungesättigten Oxetonbase, dem 2, 8-Dimethyl-4-(dimethyl-amino-methyl)-6-methylen-oxeton (XVII), dessen Jodmethylat (XVIII) durch katalytische Hydrierung in das Jodmethylat der gesättigten Oxetonbase, des 2, 6, 8-Trimethyl-4-(dimethylaminomethyl)-oxetons (XIX) übergeführt wurde. XVIII lieferte beim Abbau das zweifach ungesättigte Oxeton XX, während aus XIX das einfach ungesättigte Oxeton XXI entstand. Bei der Hydrierung nehmen XX und XXI zwei, bzw. ein Mol Wasserstoff auf und ergeben das Tetramethyloxeton (XXII). Die Hydrierungsprodukte sieden unscharf; da die Ring-Kohlenstoff-Atome, von denen eine doppelte Bindung ausgeht, bei der Hydrierung asymmetrisch werden, können die Hydrierungsprodukte tatsächlich Gemische von Stereoisomeren sein.

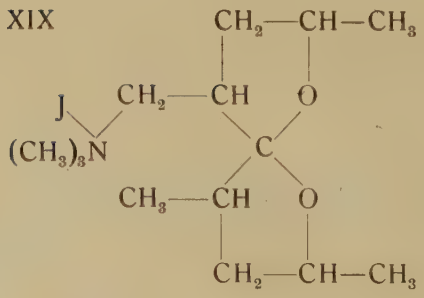
XVII



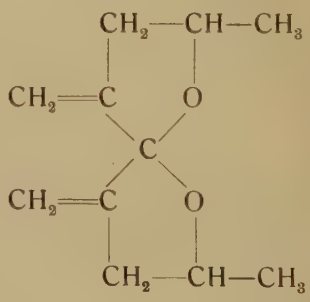
XVIII



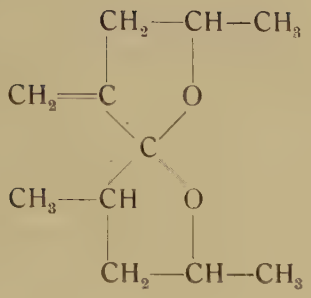
XIX



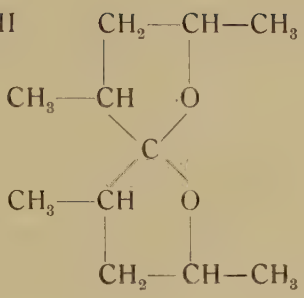
XX



XXI

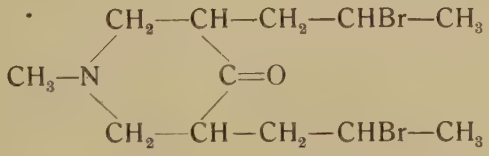


XXII

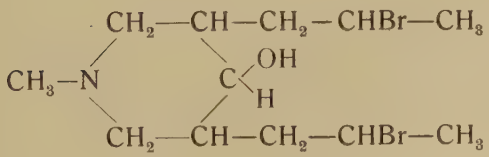


Die Aufspaltung des Oxetonringes in XVI unter Erhaltung des Piperidin-Ringes gelang ebenfalls. Die Behandlung der trizyklischen Base XVI mit Bromwasserstoff-Eisessig führte zu einem Piperidon-Derivat, das in 3, 5-Stellung durch zwei β-Brompropyl-Gruppen substituiert war (XXIII). Diese Substanz lieferte durch Kochen mit Wasser die trizyklische Base XVI quantitativ zurück. Bei der katalytischen Hydrierung wurde das Brom in XXIII auffallenderweise nicht durch Wasserstoff ersetzt, vielmehr entstand eine bromsubstituierte Alkoholbase XXIV. Die Entfernung des Halogens wird aber durch Natriumamalgam bewirkt; dabei liefern die Körper XXIII und XXIV die gleichen stereoisomeren 1-Methyl-3, 5-dipropyl-4-oxy-piperidine XII wie das 1-Methyl-3, 5-dipropyl-piperidon X.

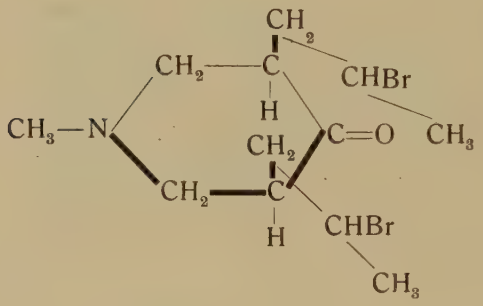
XXIII

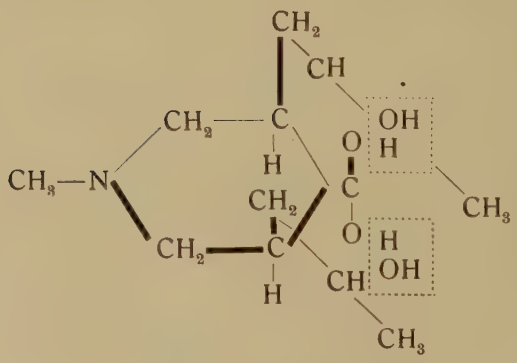


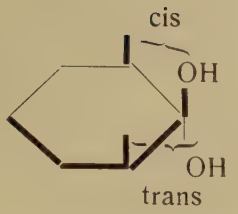
XXIV



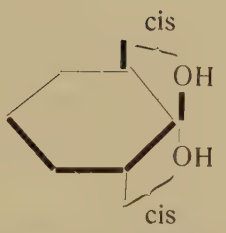
Was die sterischen Verhältnisse der trizyklischen Base XVI anbelangt, so ist aus dem Befund, daß die Reduktion von XXIII und XXIV zu den gleichen Basen XII wie die Reduktion von X führt, zu schließen, daß die Seitenketten in den Körpern XXIII und XXIV in c i s - S t e l l u n g zueinander stehen. Wenn nun zwischen der Karbonylgruppe und den das Halogen tragenden Kohlenstoff-Atomen der Seitenketten Ringbildung erfolgt, so wird, wie ein Blick auf die Modellformeln zeigt, der eine Ring zwischen in cis-Stellung, der andere zwischen in trans-Stellung zueinanderstehenden Gruppen geschlossen.







Anheftung der Seitenketten in cis-Stellung.
Ein Ring zwischen in cis-, der zweite zwischen in trans-Stellung befindlichen Gruppen.



Anheftung der Seitenketten in trans-Stellung.
Beide Ringe zwischen in cis-Stellung befindlichen Gruppen, daher spannungsfrei.

Der Ring, welcher die in cis-Stellung stehenden Gruppen verbindet, ist ein normal gebauter 5-Ring, während der die in trans-Stellung befindlichen Gruppen verbindende Ring verzerrt erscheint und Spannung aufweist; bei trans-Stellung der Brompropyl-Gruppen werden hingegen beide Ringe spannungsfrei geschlossen. In Anbetracht der leichten Ringbildung scheint daher die Annahme der trans-Stellung dieser Gruppen zunächst verständlicher. Nun zeigt aber der Modellbau, daß die Verzerrung nicht so groß ist, als daß eine Ringbildung zwischen in trans-Stellung stehenden Gruppen unmöglich erschiene; außerdem ist die Bildung von 5-Ringen in solchen Fällen bekannt. Sie ist sogar überraschend leicht möglich, worauf Hückel[19]) erst ganz kürzlich hingewiesen hat.

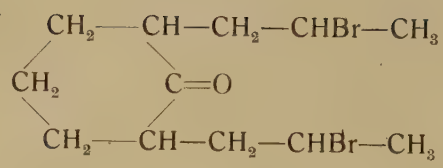
Wenn die Konstitutionsformel der Base XVI richtig ist, so sollte das dem Körper XXIII vergleichbare α, α'-di-β-Brompropyl-cyklohexanon (XXV) ebenfalls in einen tricyklischen Oxeton-Körper übergeführt werden können. Dies ist in der Tat möglich. Die aus α, α'-Diallyl-cyklohexanon[20]) durch Behandeln mit Bromwasserstoff-Eisessig erhaltene Substanz XXV lieferte beim Kochen mit Wasser eine tricyklische, aus einem Cyklohexan- und zwei hydrierten Furan-Ringen bestehende Verbindung, nämlich das 5′, 5″-Dimethyl-bis-(tetrahydro-furano)-(3′, 2′: 1, 2 ; 2″, 3″: 2, 3)-cyklohexan (XXVI).

---

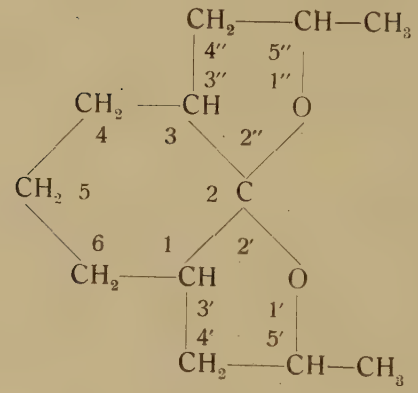
19) A. **514** Heft 3 [1934]; A. Baeyer, A. **258,** 216 [1890]: Anhydridbildung der trans-Cyklohexan-1, 2-dikarbonsäure; Walter Hückel und H. Friedrich, A. **451,** 139 [1927]: Unterschiede in der Leichtigkeit der Bildung von cis- und trans-Hydrindanon sind nicht feststellbar.

20) Haller, Compt. rend. Acad. Sciences **158,** 1901 [1914].

XXV



XXVI

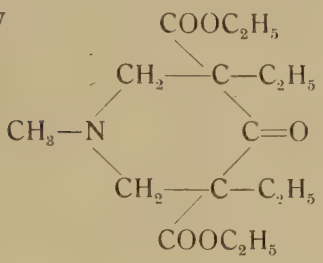


Praktischer Teil.

1-Methyl-3, 5-diäthyl-4-oxo-piperidin-3, 5-dikarbonsäure-diäthylester.

(Äthylgruppen in 3 und 5 in cis-Stellung.)

IV



Zur Lösung von 1 Mol Diäthyl-acetondikarbonsäure-diäthylester [21]) in der 1, 2fachen Gewichtsmenge 96%igem Alkohol werden 2 Mol Formaldehyd (als 35%ige wässerige Lösung) und 1 Mol Methylamin (als 25%ige wässerige Lösung) hinzugegeben. Die sich erwärmende Mischung wird nach 2 Tagen im Vakuum vom Alkohol befreit, mit 10%iger Salzsäure kongosauer gemacht und ausgeäthert. Der Äther nimmt 40 bis 50% vom Gewicht des angewandten Diäthyl-acetondikarbonsäure-diäthylesters auf. Aus der salzsauren Lösung fällt Kaliumkarbonat die Base als hellbraunes, in Äther lösliches Öl.

Mit Überchlorsäure liefert die so mit 50 bis 60%iger Ausbeute erhaltene Rohbase 40% d. Th. an kristallisiertem Salz, das aus Isopropylalkohol in Nadeln, aus Wasser in Prismen vom Schmp. 166° erhalten wird.

0,1331 g Sbst.: 0,2262 g CO_2; 0,0819 g H_2O.
0,1252 g Sbst.: 4,0 ccm N (20° 750 mm).

$C_{16}H_{27}O_5N \cdot HClO_4$ (413,68)	Ber.:	C 46,41	H 6,82	N 3,39.
	Gef.:	C 46,4	H 6,9	N 3,7.

21) von Pechmann, A. **261,** 175 [1891].

Aus dem Perchlorat erhält man durch Zersetzen mit Natriumkarbonatlösung und Ausschütteln mit Äther die reine Base als wasserhelles, dünnflüssiges Öl vom Sdp.$_{13}$ 176°.

0,1677 g Sbst.: 0,3758 g CO_2, 0,1268 g H_2O.
$C_{16}H_{27}O_5N$ (313,22) Ber.: C 61,30 H 8,69.
Gef.: C 61,1 H 8,5.

Die reine Base liefert ein Hydrochlorid, das sich aus Essigester kristallisieren läßt, Schmp. 147°.

0,1594 g Sbst.: 0,0658 g AgCl.
$C_{16}H_{27}O_5N \cdot HCl$ (349,68) Ber.: Cl 10,14.
Gef.: Cl 10,2.

Das Pikrat der Base, erhalten durch Fällung der ätherischen Lösung mit ätherischer Pikrinsäurelösung, schmilzt nach dem Umkristallisieren aus 40%igem Alkohol bei 143°.

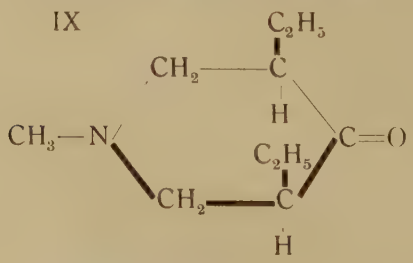
Das Jodmethylat wird erhalten durch Zugabe von Methyljodid zur ätherischen Lösung der Base; es kristallisiert aus Wasser mit einem Zersetzungspunkt von 164—165°.

0,2002 g Sbst.: 0,1029 g AgJ.
0,2402 g Sbst.: 0,1244 g AgJ.
$C_{17}H_{30}O_5NJ$ (455,17) Ber.: J 27,89.
Gef.: J 27,8
28,0.

Die aus der salzsauren Lösung vom Äther aufgenommenen Neutralanteile des Kondensationsansatzes enthalten noch 25 bis 30% unveränderten Diäthyl-acetondikarbonsäure-diäthylester; der Rest ist ein gelbes, grün fluoreszierendes, schwer destillierbares Öl von uneinheitlichem Siedepunkt.

1-Methyl-3, 5-diäthyl-4-oxo-piperidin.
(Äthylgruppen in cis-Stellung.)

IX



15 g aus dem kristallisierten Perchlorat abgeschiedener 1-Methyl-3,5-diäthyl-4-oxo-piperidin-3,5-dikarbonsäure-diäthyl-

ester werden mit 25%iger Salzsäure neutralisiert und mit weiteren 50 ccm 25%iger Salzsäure 8 Stunden lang in schwachem Sieden gehalten; danach ist die anfangs lebhafte Kohlendioxydentwicklung beendet. Die während des Erhitzens gelb gewordene Lösung wird sauer ausgeäthert; der Äther nimmt nur wenig Schmieren auf. Darauf wird mit festem Kaliumkarbonat neutralisiert, und die Base mit 50%iger Kalilauge abgeschieden. Die ätherische Ausschüttlung enthält 6,8 g Base vom Sdp.$_{12}$ 97° (85% d. Th.). Auch die aus den Mutterlaugen des kristallisierten Perchlorates abgeschiedene Ausgangsbase liefert nach längerem (40stündigem) Kochen mit Salzsäure, wenn auch in geringerer (40 bis 50%iger) Ausbeute, das gleiche Produkt. Die Gesamtausbeute an 1-Methyl-3, 5-diäthyl-4-oxo-piperidin beträgt, auf Acetondikarbonsäure-diäthylester bezogen, 20%.

Durch Neutralisation mit Bromwasserstoffsäure erhält man 85% d. Th. kristallisiertes Bromid. In den Mutterlaugen befindet sich in kleiner Menge eine höher, aber uneinheitlich siedende Base. Das aus Aceton umkristallisierte Salz schmilzt bei 168—169°. Es ist pharmakologisch wenig wirksam.

0,1642 g Sbst.: 0,1236 g AgBr.
$C_{10}H_{19}ON \cdot HBr$ (250,08) Ber.: Br 31,96.
Gef.: Br 32,0.

Die aus dem Bromid durch Kaliumkarbonat abgeschiedene reine Base ist eine wasserhelle Flüssigkeit vom Sdp.$_{11}$ 93°; sie ist in Wasser ungefähr 1:25 löslich.

0,1574 g Sbst.: 0,4080 g CO_2; 0,1569 g H_2O.
$C_{10}H_{19}ON$ (169,16) Ber.: C 70,94 H 11,32.
Gef.: C 70,7 H 11,2.

In ätherischer Lösung entfärbt die Base sofort 2 Atome Brom, wobei offenbar Substitution neben der Karbonylgruppe erfolgt. Aus dem Reaktionsprodukt läßt sich etwa $^1/_3$ des Ausgangsmaterials als bromwasserstoffsaures Salz zurückgewinnen; das bromsubstituierte Produkt war nicht zu erhalten.

Das Hydrochlorid schmilzt bei 133—135° (aus Essigester).

Das Jodmethylat entsteht sofort bei Zugabe von Methyljodid zur Lösung der Base in Aceton; hierbei ist Kühlung zweckmäßig. Es schmilzt (aus Alkohol) bei 254° unter Braunfärbung und lebhafter Zersetzung.

0,1522 g Sbst.: 0,1148 g AgJ.
$C_{11}H_{22}ONJ$ (311,11) Ber.: J 40,8.
Gef.: J 40,8.

O x i m : Gibt man die Base (1 Mol) zur konzentrierten wässerigen Lösung von Hydroxylamin-Hydrochlorid (1,1 Mol), so erhält man nach dem Verdunsten des Wassers beim Anreiben mit Essigester Kristalle, die nach dem Umlösen aus wenig Isopropylalkohol bei 196° schmelzen.

0,1310 g Sbst.: 0,0854 g AgCl.
0,1280 g Sbst.: 14,1 ccm N (18° 756 mm).
$C_{10}H_{20}ON_2 \cdot HCl$ (220,64) Ber.: Cl 16,07 N 12,70.
Gef.: Cl 16,1 N 12,8.

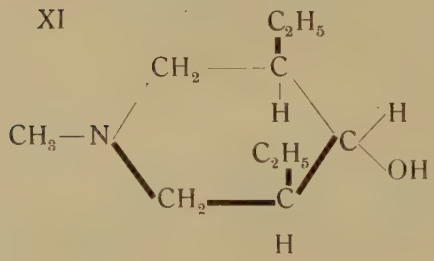
Aus der wässerigen Lösung des salzsauren Salzes fällt Kaliumkarbonat das freie Oxim, das hartnäckig flüssig blieb.

1-Methyl-3, 5-diäthyl-4-oxy-piperidin.

(Äthylgruppen in cis-Stellung.)

α- und β-Form.

XI



α - F o r m (φ - F o r m): 29 g bromwasserstoffsaures Salz des 1-Methyl-3, 5-diäthyl-4-oxo-piperidins (IX) werden in 150 ccm Wasser gelöst und unter Kühlung mit Eiswasser mit 800 g 3%igem Natriumamalgam in stets schwach essigsauer gehaltener Lösung reduziert. Nach dem Abtrennen des Quecksilbers und Filtrieren scheidet Natriumkarbonatlösung etwa 16 g (80%) der Alkoholbase in fester Form ab. Sie erscheint aus Petroläther in langen Nadeln vom Schmp. 99° und ist, wie eine fraktionierte Kristallisation zeigte, sterisch einheitlich. (Die zweite, theoretisch mögliche stereoisomere Base findet sich in der wässerigen Mutterlauge; siehe unten.)

4,675 mg Sbst.: 0,328 ccm N (23° 760 mm).
4,223 mg Sbst.: 0,301 ccm N (24,5° 749 mm).
$C_{10}H_{21}ON$ (171,17) Ber.: N 8,18.
N 8,1, 8,1.

Die Base gibt ein Hydrochlorid, das nach vorherigem Sintern bei 188—189° schmilzt und ein Perchlorat, das aus Essigester in Stäbchen vom Schmp. 154—156° kristallisiert.

Gegen energische Behandlung mit Natriumamylat[22]) ist die soeben beschriebene α-Form des 1-Methyl-3, 5-diäthyl-4-oxy-piperidins beständig: 2 g Base wurden mit einer Lösung von 2 g Natrium in 20 ccm über 2% Natrium destilliertem Amylalkohol 35 Stunden im zugeschmolzenen Rohr auf 175—180° erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte 1,8 g unveränderte Base zurück.

Das Jodmethylat entsteht durch Zugabe von Methyljodid zur ätherischen Lösung der Base; es kristallisiert aus Alkohol mit dem Schmp. 251—252,5°.

0,2123 g Sbst.: 6,76 ccm n/10 Silbernitratlösung, Kaliumchromat als Indikator.

$C_{11}H_{24}ONJ$ (313,12) Ber.: J 40,54.
Gef.: J 40,4.

Der Benzoesäureester der Base entsteht durch 6stündiges Erhitzen auf 100° mit der doppelten Menge Benzoylchlorid. Zur Charakterisierung eignet sich das Jodmethylat; es kristallisiert aus Aceton-Essigester, beginnt bei 210° zu sintern und ist bei 220° klar geschmolzen.

0,1019 g Sbst.: 2,44 ccm n/10 Silbernitratlösung, Kaliumchromat als Indikator.

$C_{18}H_{28}O_2NJ$ (417,16) Ber.: J 30,43.
Gef.: J 30,4.

β-Form: Durch sorgfältiges Ausäthern der nach dem Ausfällen der α-Base hinterbliebenen wässerigen Mutterlauge ließen sich 4 g (etwa 20%) einer gelben flüssigen Base gewinnen, aus der noch ein Teil α-Form kristallisierte. Nach mehrwöchentlichem Stehen im Eisschrank wurden die Kristalle abgetrennt (etwa 0,5 g) und der flüssig gebliebene Teil im Vakuum destilliert; $Sdp._{13}$ 118 bis 122°.

Diese flüssige Base (β-Form) lieferte wie die α-Form ein Jodmethylat, das zur Erreichung eines konstanten Schmelzpunktes sorgfältig kristallisiert werden mußte. Es schmolz dann bei 250—251°; der Mischschmp. mit dem Jodmethylat der kristallisierten α-Form (Schmp. 251—252,5°) gab eine Depression auf 243—244°.

---

22) Willstätter, B. **29**, 944 [1896].

0,0966 g Sbst.: 3,09 ccm n/10 Silbernitratlösung, Kaliumchromat als Indikator.

$C_{11}H_{24}ONJ$ (313,12) Ber.: J 40,54.
Gef.: J 40,6.

Die flüssige β-Form läßt sich in derselben Weise wie die α-Form durch Erhitzen mit Benzoylchlorid verestern. Zur Charakterisierung eignet sich auch hier das Jodmethylat, das schon bei Zimmertemperatur entsteht. Es schmilzt gegen 260°. Mit dem Jodmethylat der α-Form (Schmp. 220°) tritt Schmelzpunktsdepression auf 190—195° ein.

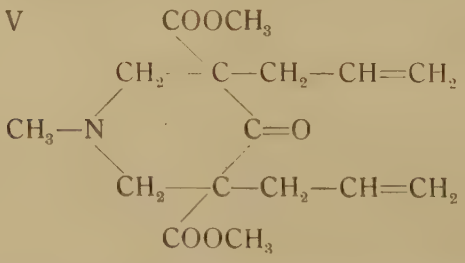
0,2030 g Sbst.: 0,1135 g AgJ.
0,1291 g Sbst.: 3,08 ccm n/10 Silbernitratlösung, Kaliumchromat als Indikator.

$C_{18}H_{28}O_2NJ$ (417,16) Ber.: J 30,43.
Gef.: J 30,2.
30,3.

Eine Behandlung der β-Form der Alkoholbase mit Natriumamylat konnte aus Materialmangel nicht ausgeführt werden.

1-Methyl-3, 5-diallyl-4-oxo-piperidin-3, 5-dikarbonsäure-dimethylester.

V



Führt man in den Acetondikarbonsäure-dimethylester in der üblichen Weise durch Kochen mit Natriumäthylat und Allylbromid in äthanolischer Lösung zwei Allylgruppen ein, so erhält man kein einheitliches Produkt, sondern anscheinend durch Umesterung eine Mischung von Diallyl-acetondikarbonsäure-dimethylester und -diäthylester. Das ziemlich einheitlich siedende Reaktionsprodukt liefert bei der Kondensation mit Formaldehyd und Methylamin (wie oben bei IV beschrieben, ausgeführt) in 60%iger Ausbeute ein basisches Rohprodukt. Dieses gibt mit Pikrinsäure ein unscharf gegen 88° schmelzendes Salz. Die aus dem Pikrat zurückgewon-

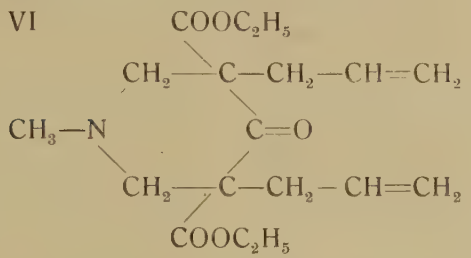
nene Base liefert beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die scharf getrocknete ätherische Lösung eine Fällung, die sich durch Kristallisation aus Essigester in einen leicht löslichen und einen schwer löslichen Anteil zerlegen läßt. Letzterer ist das Hydrochlorid des 1-Methyl-3,5-diallyl-4-oxo-piperidin-3,5-dikarbonsäure-dimethylesters vom Schmp. 158°.

0,1218 g Sbst.: 0,2483 g CO_2; 0,0757 g H_2O.
0,1093 g Sbst.: 0,0452 g AgCl.
$C_{16}H_{23}O_5N \cdot HCl$ (345,65) Ber.: C 55,55 H 7,00 Cl 10,26.
Gef.: C 55,6 H 7,0 Cl 10,2.

1-Methyl-3, 5-diallyl-4-oxo-piperidin-3, 5-dikarbonsäure-diäthylester.

(Allylgruppen in cis-Stellung.)

VI



Die in der üblichen Weise ausgeführte Kondensation von Diallyl-acetondikarbonsäure-diäthylester [23]) mit Formaldehyd und Methylamin liefert in 65 bis 70%iger Ausbeute eine Rohbase, die in ätherischer Lösung mit trockenem Chlorwasserstoff als Hydrochlorid gefällt werden kann. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Aceton werden schließlich 50% der Rohbase als reines Salz vom Schmp. 131° erhalten. Auf Acetondikarbonsäure-diäthylester bezogen beträgt die Ausbeute 24%.

0,2014 g Sbst.: 0,0774 g AgCl.
0,1744 g Sbst.: 5,6 ccm N (21° 749 mm).
$C_{18}H_{27}O_5N \cdot HCl$ (373,68) Ber.: Cl 9,49 N 3,75.
Gef.: Cl 9,5 N 3,7.

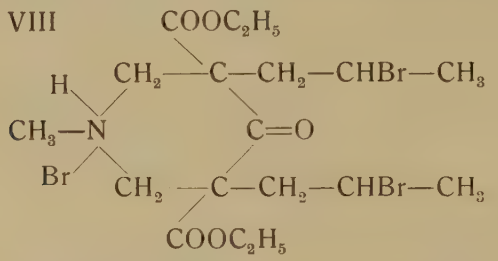
23) Im Gegensatz zu Schröter (B. **49**, 2711 [1911]), der die Ausbeute an diallyliertem Ester als mäßig beschreibt, wurde eine befriedigende Ausbeute erzielt durch Verwendung eines farblosen, reinen Allylbromids und portionsweise Zugabe äquivalenter Mengen Alkoholat und Allylbromid, wobei vor erneutem Zusatz das Verschwinden der alkalischen Reaktion abgewartet wurde.

Die aus dem reinen Hydrochlorid durch Kaliumkarbonat abgeschiedene Base ist ein farbloses Öl; Sdp.$_{11}$ 183—184°.

0,1654 g Sbst.: 0,3889 g CO_2; 0,1178 g H_2O.
$C_{18}H_{27}O_5N$ (337,22) Ber.: C 64,05 H 8,07.
Gef.: C 64,1 H 8,0.

Bromwasserstoffsaures Salz des 1-Methyl-3, 5-di-β-brompropyl-4-oxo-piperidin-3, 5-dikarbonsäure-diäthylesters.

VIII



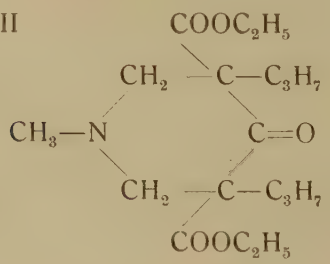
2,7 g 1-Methyl-3,5-diallyl-4-oxo-piperidin-3,5-dikarbonsäure-diäthylester werden mit 10 ccm Bromwasserstoff-Eisessig 10 Tage lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum kristallisieren auf Zusatz von wenig Wasser 1,6 g (35% d. Th.) eines Salzes, das nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol bei langsamem Erhitzen bei 160° schmilzt.

0,1267 g Sbst.: 0,1721 g CO_2; 0,0614 g H_2O.
0,1459 g Sbst.: 0,1418 g AgBr.
$C_{18}H_{29}O_5NBr_2 \cdot HBr$ (579,99) Ber.: C 37,24 H 5,21 Br 41,34.
Gef.: C 37,1 H 5,4 Br 41,4.

1-Methyl-3, 5-dipropyl-4-oxo-piperidin-3, 5-dikarbonsäure-diäthylester.

(Propylgruppen in cis-Stellung.)

VII



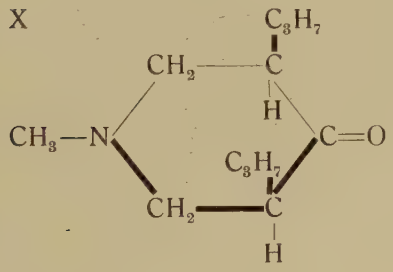
10 g salzsaures Salz des 1-Methyl-3, 5-diallyl-4-oxo-piperidin-3, 5-dikarbonsäure-diäthylesters werden in 35 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 0,1 g Platinoxyd als Katalysator hydriert. Die Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff vollzieht sich innerhalb 30 Minuten. Der nach dem Abdestillieren des Alkohols hinterbleibende Rückstand schmilzt nach dem Umkristallisieren aus der dreifachen Menge Aceton bei 138°; der Mischschmp. mit dem Ausgangskörper zeigt eine Depression von etwa 35°.

Die aus dem Hydrochlorid durch Kaliumkarbonat abgeschiedene Base ist ein dickliches, farbloses Öl; Sdp.$_{12}$ 185—186°.

0,1769 g Sbst.: 0,4118 g CO_2; 0,1447 g H_2O.
$C_{18}H_{31}O_5N$ (341,25) Ber.: C 63,30 H 9,16.
Gef.: C 63,5 H 9,2.

1-Methyl-3, 5-dipropyl-4-oxo-piperidin.

(Propylgruppen in cis-Stellung.)



6,5 g salzsaures Salz des 1-Methyl-3, 5-dipropyl-4-oxo-piperidin-3, 5-dikarbonsäure-diäthylesters werden in der fünffachen Menge 25%iger Salzssäure gelöst und 20 Stunden lang im Sieden gehalten. Aus der schwach gelb gefärbten Lösung wird mit Kaliumkarbonat die Base abgeschieden, ausgeäthert und destilliert. Man erhält 3 g Base (90% d. Th.) vom Sdp.$_{11}$ 120° als farblose Flüssigkeit.

0,2014 g Sbst.: 0,5404 g CO_2; 0,2105 g H_2O.
$C_{12}H_{23}ON$ (197,19) Ber.: C 73,03 H 11,75.
Gef.: C 73,2 H 11,7.

Die Base gibt ein aus Wasser schön kristallisierendes Bitartrat vom Schmp. 81—82°, welches sorgfältig fraktioniert kristallisiert wurde. Aus den einzelnen Fraktionen wurde die Base wieder in

Freiheit gesetzt und mit Salzsäure genau neutralisiert. Eine Drehung der Ebene des polarisierten Lichtes konnte in keiner Fraktion festgestellt werden.

Oxim: Gibt man die Base (1 Mol) zur konzentrierten wässerigen Lösung von Hydroxylamin-Hydrochlorid (1,1 Mol), so erhält man nach kurzer Zeit Kristalle, die sich nach dem Umlösen aus wenig Isopropylalkohol unter Dunkelfärbung und Gasentwicklung bei 225° zersetzen.

0,1181 g Sbst.: 11,3 ccm N (18° 770 mm).
$C_{12}H_{24}ON_2 \cdot HCl$ (248,67) Ber.: N 11,27.
Gef.: N 11,4.

Aus der wässerigen Lösung des salzsauren Salzes fällt Kaliumkarbonat das freie Oxim; es wird ausgeäthert. Der Ätherrückstand kristallisiert in kurzer Zeit und schmilzt nach dem Umlösen aus Essigester bei 93—94°.

0,1166 g Sbst.: 13,3 ccm N (20,5° 761 mm).
$C_{12}H_{24}ON_2$ (212,20) Ber.: N 13,20.
Gef.: N 13,3.

Jodmethylat: Auf Zugabe von Methyljodid zur ätherischen Lösung erhält man eine ölige Fällung, die in kurzer Zeit kristallin erstarrt. Zur Reinigung löst man in Alkohol und fügt Essigester hinzu; das Jodmethylat erscheint dann in kleinen Rhomben, die bei schnellem Erhitzen unter vorheriger Gelb- bis Rotfärbung bei 165—166° schmelzen; bei langsamem Erhitzen ist kein konstanter Schmp. zu erzielen. Es ist in Wasser leicht löslich; die Lösung wird durch Lauge, nicht aber durch Karbonatlösung getrübt.

0,1193 g Sbst.: 3,49 ccm n/10 Silbernitratlösung, Kaliumchromat als Indikator.
$C_{13}H_{26}ONJ$ (339,14) Ber.: J 37,43.
Gef.: J 37,1.

Jodmethylat des (α-Propyl-β-dimethylamino)-äthyl- (α'-propyl)-vinyl-ketons.

XIII

$$(CH_3)_3N—CH_2—CH(C_3H_7)—CO—C(C_3H_7)=CH_2$$
$$\quad\quad /$$
$$\quad\quad J$$

Das vorstehend beschriebene Jodmethylat wird in der eben ausreichenden Menge Wasser gelöst und mit der 3fachen Menge

15%iger Kalilauge kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt. Die sich ölig ausscheidende tertiäre Base wird abgetrennt, der Rest ausgeäthert, der Äther mit dem Öl vereinigt, und die ätherische Lösung mit einem Überschusse von Methyljodid versetzt. Das zunächst ölig erscheinende Jodmethylat kristallisiert bald und wird durch Lösen in Alkohol und Abscheiden mit Essigester gereinigt. Es sintert bei 145—147° und ist bei 148° klar geschmolzen.

0,1502 g Sbst.: 4,26 ccm n/10 Silbernitratlösung, Kaliumchromat als Indikator.

$C_{14}H_{28}ONJ$ (353,16) Ber.: J 35,94.
Gef.: J 36,0.

α, α'-Dipropyl-divinyl-keton.

XIV

$CH_2{=}C(C_3H_7){-}CO{-}C(C_3H_7){=}CH_2$

Das so erhaltene Jodmethylat XIII wird mit der 3fachen Gewichtsmenge 15%iger Kalilauge übergossen, wobei es unter Abscheidung von Öltropfen zersetzt wird. Man erwärmt auf dem Wasserbade bis zur Klärung der Mischung. Das oben schwimmende Öl wird nach dem Erkalten von der nach Trimethylamin riechenden Flüssigkeit abgetrennt. Die mit Salzsäure kongosauer gemachte Flüssigkeit wird ausgeäthert, der Äther mit dem abgetrennten Öl vereinigt, die schwach gelb gefärbte ätherische Lösung durch Schütteln mit wenig Natriumthiosulfatlösung entfärbt, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers hinterbleibt ein hellgelbes, dünnflüssiges Öl von nicht unangenehmem Geruch. Durch Destillation wird das Keton als farblose, in Wasser nicht lösliche Flüssigkeit (Sdp.$_{12}$ 84 bis 85°) erhalten, deren Lösung in Chloroform Brom erst nach einiger Zeit, in Eisessig Kaliumpermanganat aber sofort entfärbt.

0,1563 g Sbst.: 0,4531 g CO_2; 0,1504 g H_2O.

$C_{11}H_{18}O$ (166,14) Ber.: C 79,45 H 10,92.
Gef.: C 79,1 H 10,8.

α, α'-Dipropyl-diäthyl-keton.

XV

$CH_3{-}CH(C_3H_7){-}CO{-}CH(C_3H_7){-}CH_3$

2 g des vorstehend beschriebenen α, α'-Dipropyl-divinyl-ketons werden in 5 ccm acetonfreiem Methanol mit 0,05 g Platinoxyd in

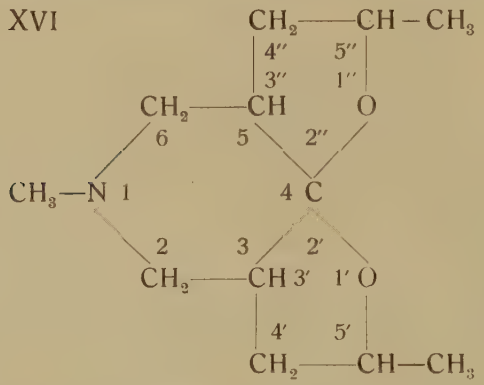
Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Aufnahme kommt nach Verbrauch von 2 Mol Wasserstoff nach einer Stunde zum Stillstand. Die Aufarbeitung liefert das Keton als farblose, wasserunlösliche Flüssigkeit von charakteristischem Ketongeruch; Sdp.$_{13}$ 86°.

0,1287 g Sbst.: 0,3669 g CO_2; 0,1502 g H_2O.
$C_{11}H_{22}O$ (170,17) Ber.: C 77,57 H 13,03.
Gef.: C 77,7 H 13,1.

1, 5′, 5″-Trimethyl-bis(tetrahydro-furano)-3′, 2′: 3, 4; 2″, 3″: 4, 5-piperidin.

(Methylengruppen 4′ und 4″ in cis-Stellung.)

XVI



40 g salzsaures Salz des 1-Methyl-3, 5-diallyl-4-oxo-piperidin-3, 5-dikarbonsäure-diäthylesters (VI) werden mit 200 ccm 25%iger Salzsäure 8 Stunden in schwachem Sieden gehalten. Nach dem Übersättigen der salzsauren Lösung mit festem Kaliumkarbonat erhält man durch sorgfältiges Ausäthern 18 bis 19 g (75—80% d. Th.) wasserlösliche, nach der Destillation farblose Flüssigkeit vom Sdp.$_{11}$ 113°.

0,1512 g Sbst.: 0,3772 g CO_2; 0,1352 g H_2O.
$C_{12}H_{21}O_2N$ (211,17) Ber.: C 68,19 H 10,02.
Gef.: C 68,0 H 10,0.

Das Hydrochlorid erhält man durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die Lösung der Base in absolutem Äther. Es wird aus Aceton (1:50) oder Alkohol (1:1) kristallisiert.

Schmp. 220—221°. Die in Wasser und Chloroform leicht lösliche Substanz ist pharmakologisch wenig wirksam.

0,1247 g Sbst.: 0,2650 gCO_2; 0,0989 g H_2O.
0,1548 g Sbst.: 0,0894 g AgCl.
$C_{12}H_{21}O_2N \cdot HCl$ (247,64) Ber.: C 58,15 H 8,95 Cl 14,32.
Gef.: C 58,0 H 8,9 Cl 14,3.

Der Körper zeigt nicht die Eigenschaften einer ungesättigten Verbindung: Bromwasser wird nicht entfärbt; beim Schütteln der alkoholischen Lösung in Wasserstoffatmosphäre mit Platinoxyd als Katalysator findet auch bei erhöhter Temperatur keine Wasserstoffaufnahme statt.

Eine Behandlung mit Natrium und Alkohol sowie mit 3%igem Natriumamalgam in schwach salzsaurer Lösung läßt das Material unangegriffen.

Aktiver Wasserstoff ist nach der Methode von Zerewitinoff nicht nachweisbar. Natriumpulver greift die in Benzol gelöste Base nicht an.

Nach 15stündigem Kochen mit 38%iger Salzssäure ist das Ausgangsmaterial noch vorhanden; nur ein kleiner Teil ist verschmiert. Konzentrierte Jodwasserstoffsäure wirkt bis zu einer Temperatur von 100° ebenfalls wenig ein; über 100° dagegen nur unter beträchtlicher Verschmierung, so daß dann ein kristallisiertes Produkt nicht mehr erhalten wird.

Eine Mischung der Base mit überschüssiger, konzentrierter, wässeriger Lösung von salzsaurem Hydroxylamin oder Semikarbazid liefert selbst nach 7tägiger Einwirkung bei Zimmertemperatur nur das Ausgangsmaterial zurück.

5stündiges Kochen mit der 10fachen Menge Essigsäureanhydrid bei Zusatz von wasserfreiem Natriumacetat bewirkt ebenso wenig eine Veränderung wie 10stündiges Kochen der in Chloroform gelösten Base mit Benzoylchlorid.

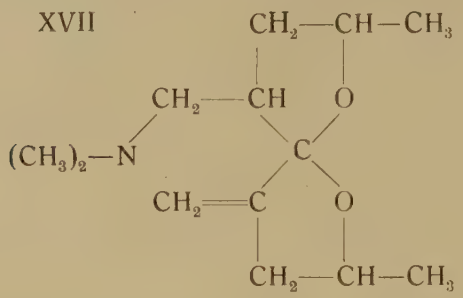
Jodmethylat: Durch Hinzufügen von Methyljodid zur ätherischen Lösung der tricyklischen Base XVI bildet sich sofort das Jodmethylat. Es wird nacheinander aus Aceton und Isopropylalkohol umkristallisiert und schmilzt dann unter Zersetzung und Braunfärbung bei 237—238°. Die selbst gegen siedende Kalilauge beständige, leicht wasserlösliche Substanz wird auch durch längeres Behandeln der wässerigen Lösung mit Natriumamalgam nicht angegriffen.

0,1826; 0,1602 g Sbst.: 0,1214; 0,1064 g AgJ
$C_{13}H_{24}O_2NJ$ (353,12) Ber.: J 35,94.
Gef.: J 35,9.

Abbau des Jodmethylates nach Hofmann.

2, 5; 5, 8-Dioxido-4-(dimethylamino-methyl)-6-methylen-nonan.
(2, 8-Dimethyl-4-(dimethylamino-methyl)-6-methylen-oxeton.)

XVII



Das Jodmethylat der tricyklischen Base XVI wird in der 15fachen Menge Wasser gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge frisch gefälltem Silberoxyd geschüttelt, bis in einer abfiltrierten Probe Jod-Ionen nicht mehr nachweisbar sind; das ist in wenigen Minuten der Fall. Die vom Silberjodid abfiltrierte Flüssigkeit wird im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt; der Rückstand wird in einem Destillierkolben zunächst bei Atmosphärendruck erhitzt (Temperatur des Paraffinbades 130°). Dabei destilliert langsam Wasser ab, das stark alkalisch reagiert. Beim Steigern der Badtemperatur auf 175° destillieren mit dem Wasser Öltröpfchen; wenn alles Wasser übergegangen ist, läßt man erkalten und destilliert dann im Vakuum zu Ende; der im Kolben verbleibende Rückstand ist gering. Durch nochmalige Destillation (Sdp.$_{11}$ 115°) erhält man die neue Base als nicht unangenehm riechendes, farbloses, mit Wasserdämpfen flüchtiges Öl. Sie ist spezifisch schwerer als Wasser und in warmem Wasser weniger leicht löslich als in kaltem. Die Ausbeute beträgt 90% d. Th.

Das Hydrochlorid ist hygroskopisch und schlecht umzukristallisieren; das Pikrat schmilzt nach dem Umlösen aus Wasser bei 147°.

Jodmethylat: Die mit Methyljodid versetzte Lösung der Base in Essigester liefert leicht ein Jodmethylat (XVIII), das durch Lösen in der 2½fachen Menge warmem Methanol und Fällen mit der 15- bis 20-fachen Menge Essigester in kleinen, weißen Kristallen vom Schmp. 207—208° erhalten wird. Es wird beim Behandeln mit Natriumamalgam nicht verändert.

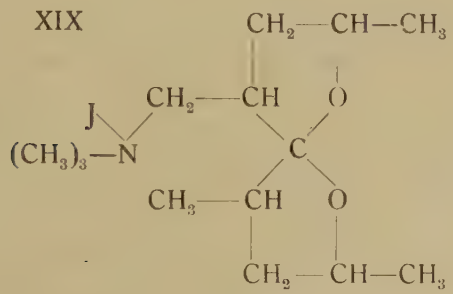
0,1239 g Sbst.: 0,2067 g CO_2; 0,0816 g H_2O.
0,1778 g Sbst.: 5,8 ccm N (21° 765 mm).
0,1038 g Sbst.: 2,83 ccm n/10 Silbernitratlösung, Kaliumchromat als Indikator.

$C_{14}H_{26}O_2NJ$ (367,14) Ber.: C 45,76 H 7,14 N 3,82 J 34,57.
Gef.: C 45,5 H 7,4 N 3,8 J 34,6.

Jodmethylat des 2, 5; 5, 8-Dioxido-4-(dimethylaminomethyl)-6-methyl-nonans.

(Jodmethylat des 2, 6, 8-Trimethyl-4-(dimethylamino-methyl)-oxetons.)

XIX



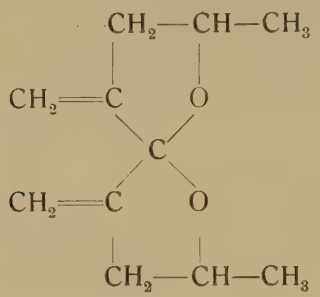
Das zuvor beschriebene Jodmethylat XVIII wird in wenig Wasser gelöst und in Wasserstoffatmosphäre mit Platinoxyd als Katalysator geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme ist nach Verbrauch von einem Mol innerhalb von 3 Stunden beendet. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wird im Vakuumexsikkator eingedunstet, der zurückbleibende Sirup kristallisiert beim Durchrühren. Die Kristalle werden in Methanol gelöst und mit Essigester wieder ausgefällt; sie schmelzen dann bei 195—197°. Die wässerige Lösung wird durch Kalilauge auch beim Kochen nicht verändert.

4,878 mg Sbst.: 8,17 mg CO_2; 3,35 mg H_2O.
$C_{14}H_{28}O_2NJ$ (369,16) Ber.: C 45,51 H 7,64.
Gef.: C 45,7 H 7,7.

2, 5; 5, 8-Dioxido-4, 6-dimethylen-nonan.

(2, 8-Dimethyl-4, 6-dimethylen-oxeton.)

XX



Das Jodmethylat der ungesättigten Oxetonbase (XVIII) wird in Wasser gelöst, in der gleichen Weise wie bereits beschrieben mit Silberoxyd behandelt, und das halogenfreie Filtrat destilliert. Zur völligen Abspaltung des Trimethylamins, das als Pikrat durch Schmp. und Mischschmp. (216°) nachgewiesen wurde, steigert man die Temperatur des Ölbades langsam auf 200°. Die mit dem Wasser übergehenden Öltröpfchen werden mit Äther ausgeschüttelt und mit dem Kolbenrückstand im Vakuum destilliert. Das so erhaltene zweifach ungesättigte Oxeton siedet unter 13 mm Druck bei 86—87°; es ist eine farblose, mit Wasserdampf flüchtige und angenehm erfrischend riechende Flüssigkeit.

0,1212 g Sbst.: 0,3245 g CO_2; 0,0984 g H_2O.

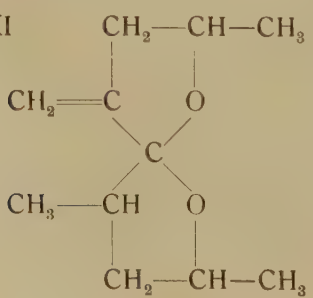
$C_{11}H_{16}O_2$ (180,12) Ber.: C 73,28 H 8,95.

Gef.: C 73,0 H 9,1.

2, 5; 5, 8-Dioxido-4-methylen-6-methyl-nonan.

(2, 6, 8-Trimethyl-4-methylen-oxeton.)

XXI

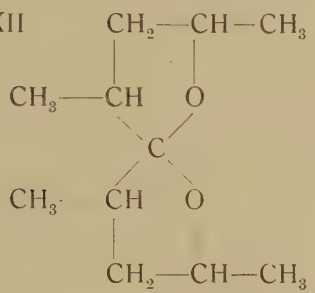


Das Jodmethylat der gesättigten Oxetonbase (XIX) wird in der üblichen Weise mit Silberoxyd behandelt. Die Destillation des Filtrates liefert eine stickstofffreie Flüssigkeit vom Sdp.$_{13}$ 84—88°.

0,1447 g Sbst.: 0,3831 g CO_2; 0,1299 g H_2O.
$C_{11}H_{18}O_2$ (182,14) Ber.: C 72,47 H 9,96.
Gef.: C 72,2 H 10,0.

2, 5; 5, 8-Dioxido-4, 6-dimethyl-nonan.
(2, 4, 6, 8-Tetramethyl-oxeton.)

XXII



1. Durch katalytische Hydrierung des zweifach ungesättigten Oxetonkörpers (XX): Der Körper XX wird in acetonfreiem Methanol gelöst und mit Platinoxyd und Wasserstoff geschüttelt. Die Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff ist nach 3 Stunden beendet; die Aufarbeitung liefert eine innerhalb von 6—8 Graden siedende Flüssigkeit, von der die Fraktion vom Sdp.$_{13}$ 94—98° analysiert wurde.

0,1317 g Sbst.: 0,3460 g CO_2; 0,1267 g H_2O.
$C_{11}H_{20}O_2$ (184,16) Ber.: C 71,68 H 10,96.
Gef.: C 71,6 H 10,8.

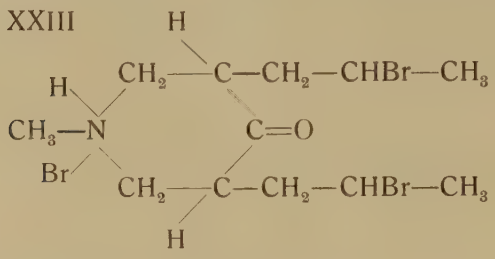
2. Durch katalytische Hydrierung des einfach ungesättigten Oxetonkörpers (XXI): Der Körper XXI nimmt bei der Hydrierung nur ein Mol Wasserstoff auf. Die auf diese Weise erhaltene Flüssigkeit siedet unter 13 mm Druck zwischen 86 und 94°; analysiert wurde die Fraktion vom Sdp.$_{13}$ 88—92°.

0,1329 g Sbst.: 0,3510 g CO_2; 0,1293 g H_2O.
$C_{11}H_{20}O_2$ (184,16) Ber.: C 71,68 H 10,96.
Gef.: C 72,0 H 10,9.

Bromwasserstoffsaures Salz des 1-Methyl-3, 5-di-(β-brompropyl)-4-oxo-piperidins.

(Seitenketten in 3 und in 5 in cis-Stellung.)

XXIII



5 g der tricyklischen Base XVI werden mit 20 ccm Bromwasserstoff-Eisessig 18 Stunden lang im Einschmelzrohr auf 75° erhitzt. Temperatur und Zeit sind genau innezuhalten, da sonst die Ausbeute beträchtlich zurückgeht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum scheiden sich auf Zusatz von wenig (3 bis 5 ccm) Wasser Kristalle aus, die bereits nach halbstündigem Stehen abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser nachgewaschen werden. Die Ausbeute beträgt 7 g (70% d. Th.). Die aus der 2½fachen Menge Methanol umkristallisierte Substanz schmilzt bei 164—165° unter Rotfärbung. Bei längerem Aufbewahren zersetzt sie sich unter Bräunung und Abspaltung von Bromwasserstoff.

4,725 mg Sbst.: 5,735 mg CO_2; 2,145 mg H_2O.
0,1765 g Sbst.: 4,8 ccm N(19° 773 mm).
0,1462 g Sbst.: 0,1892 g AgBr.
$C_{12}H_{21}ONBr_2 \cdot HBr$ (435,93)

Ber.:	C 33,03	H 5,09	N 3,21	Br 55,00.
Gef.:	C 33,1	H 5,1	N 3,2	Br 55,1.

Aus dem Salz scheidet Kaliumkarbonat die flüssige Base ab, deren ätherische Lösung sich bereits nach kurzem Stehen trübt. Wenn man nach dem Abdestillieren des Äthers den schmierigen Rückstand 2 Stunden auf 60—70° erwärmt, so hinterbleibt ein glasharter Firnis, aus dem man durch Anreiben mit wenig Wasser 20% des in Arbeit genommenen Salzes kristallisiert zurück erhält. Die Base hat sich also offenbar zum Teil unter Abspaltung von Bromwasserstoff zersetzt.

Die wässerige Lösung des Salzes (1:50) reagiert nach 5stündigem Stehen bei Zimmertemperatur kongosauer. Nach 20 Minuten

langem Erhitzen auf dem Wasserbade ist die Abspaltung des Bromwasserstoffs beendet.

0,1108 g Sbst.: 5,01 ccm n/10 Natronlauge, Methylorange als Indikator, Ber. für 2 Mol HBr: 5,08 ccm.

Dabei bildet sich mit theoretischer Ausbeute die tricyklische Oxetonbase XVI zurück. Diese Tatsache ermöglicht die leichte Wiedergewinnung der tricyklischen Base aus sämtlichen Mutterlaugen des bromwasserstoffsauren Salzes XXIII.

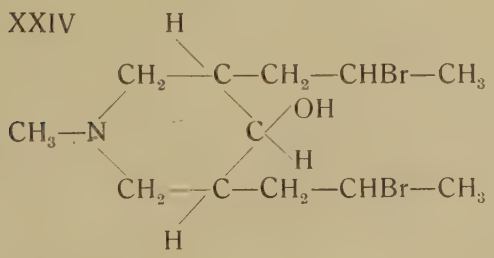
Die aus diesem Salz frisch abgeschiedene Base gibt mit Hydroxylaminhydrochlorid kein Oxim; es kristallisiert vielmehr das salzsaure Salz der Base, Schmp. 165—166° unter Zersetzung und Braunfärbung.

0,1168 g Sbst.: 3,6 ccm N (20° 757 mm).
$C_{12}H_{21}ONBr_2 \cdot HCl$ (391,47) Ber.: 3,58.
Gef.: 3,6.

1-Methyl-3, 5-di-(β-brompropyl)-4-oxy-piperidin.

(Seitenketten in 3 und in 5 in cis-Stellung.)

XXIV



4,36 g ($^1/_{100}$ Mol) des zuvor beschriebenen bromwasserstoffsauren Salzes XXIII werden in 500 ccm absolutem Alkohol gelöst und nach Zugabe von 0,1 g Platinoxyd als Katalysator 3 Stunden bei 3,5 bis 4 Atmosphären Druck in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung ist nicht kongosauer; es kann demzufolge kein Brom als Bromwasserstoff aus den Seitenketten entfernt sein. Der Alkohol wird im Vakuum bei 30° abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit Natriumkarbonatlösung gefällt. Man erhält 3 g (84% d. Th. einer festen, in Wasser schwer löslichen Base, die aus Aceton in feinen Nadeln vom Schmp. 125—126° kristallisiert.

0,1223 g Sbst.: 0,1805 g CO_2; 0,0732 g H_2O.
0,1020 g Sbst.: 0,1067 g AgBr.
$C_{12}H_{23}ONBr_2$ (357,02) Ber.: C 40,33 H 6,49 Br 44,77.
Gef.: C 40,2 H 6,7 Br 44,5.

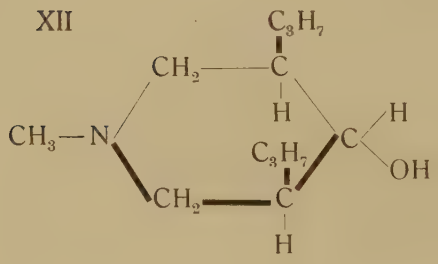
Eine Benzoylverbindung der Base war nicht zu erhalten.

1-Methyl-3, 5-dipropyl-4-oxy-piperidin.

(Propylgruppen in cis-Stellung.)

α(-φ)-Form und β-Form.

XII



α(-φ)-Form.

1. Durch Reduktion des bromwasserstoffsauren Salzes des N-Methyl-3, 5-di-(β-brompropyl)-4-oxo-piperidins (XXIII): 3 g werden in 120 ccm Wasser gelöst und unter ständigem Rühren und bisweiligem Zusatz von Essigsäure, so daß die Lösung stets essigsauer bleibt, durch allmähliche Zugabe von 80 g 3%igem Natriumamalgam unter Kühlung mit Eiswasser reduziert. Aus der filtrierten Lösung scheidet Natriumkarbonatlösung 0,7 g (50% d. Th.) einer festen halogenfreien Base (α-Form) ab. In Lösung bleibt die β-Form, siehe unten.

2. Durch Reduktion des 1-Methyl-3, 5-di-(β-brompropyl)-4-oxy-piperidins: 3 g werden in 50 ccm Wasser mit Hilfe von Essigsäure gelöst und mit 60 g 3%igem Natriumamalgam wie oben beschrieben behandelt. Die Ausbeute entspricht den Angaben unter 1.

3. Durch Reduktion des 1-Methyl-3, 5-dipropyl-4-oxo-piperidins: Aus 9 g Ketobase werden bei Verwendung von 200 g 3%igem Natriumamalgam 6,5 g α-Form erhalten.

Die aus diesen drei Körpern in fester Form abgeschiedenen Basen zeigen nach dem Umkristallisieren aus Äther oder Aceton die gleichen Schmp. und Mischschmp.: 112—113°.

0,1300 g Sbst.: 0,3437 g CO_2; 0,1433 g H_2O.

$C_{12}H_{25}ON$ (199,20) Ber.: C 72,29 H 12,65.
Gef.: C 72,1 H 12,3.

Diese α-Form gibt ein Perchlorat vom Schmp. 113—115°, ein Nitrat vom Schmp. 137—138° und ein Sulfat vom Schmp. 170—171°.

Ein in gleicher Weise wie mit der α-Form des 1-Methyl-3, 5-diäthyl-4-oxy-piperidins (XI) ausgeführter Umlagerungsversuch mit Natriumamylat lieferte nur die unveränderte α-Form zurück; es dürfte sich bei der α-Form also um die φ-Form handeln.

Jodmethylat: Durch 24stündiges Stehenlassen der mit Methyljodid versetzten ätherischen Lösung der Base erhält man das Jodmethylat. Es wird in wenig Aceton gelöst und die Lösung mit Essigester versetzt: weiße Kristalle, Schmp. 167—168°.

0,1194 g Sbst.: 3,49 ccm n/10 Silbernitratlösung, Kaliumchromat als Indikator.

$C_{13}H_{28}ONJ$ (341,16) Ber.: J 37,21.
Gef.: J 37,1.

Benzoesäureester: Das salzsaure Salz des Benzoesäureesters erhält man durch 6stündiges Erhitzen der Alkoholbase mit der doppelten Menge Benzoylchlorid im Wasserbade. Durch anhaltendes Anreiben mit Petroläther wird der Rückstand fest und kristallisiert dann aus Essigester mit dem Schmp. 109 bis 111°. Das Salz schmeckt scharf und brennend und erzeugt deutlich Anästhesie auf der Zunge.

0,1119 g Sbst.: 3,8 ccm N (18° 758 mm).

$C_{19}H_{29}O_2N \cdot HCl$ (339,70) Ber.: N 4,12. Gef.: N 4,0.

Aus der Lösung des salzsauren Salzes der benzoylierten Alkoholbase fällt Kaliumkarbonat den freien Benzoesäureester als Öl, welches mit ätherischer Pikrinsäurelösung ein Pikrat gibt, Schmp. 190—193° (aus 50%igem Alkohol).

Durch Zugabe von Methyljodid in ätherischer Lösung bildet sich leicht das Jodmethylat, das aus der Lösung in Aceton auf Zusatz von Essigester in Prismen vom Schmp. 270—272° kristallisiert.

0,1224 g Sbst.: 2,77 ccm n/10 Silbernitratlösung, Kaliumchromat als Indikator.

$C_{20}H_{32}O_2NJ$ (445,19) Ber.: J 28,51. Gef.: J 28,7.

β-Form.

Die von der ausgeschiedenen α-Form durch Filtrieren befreiten alkalischen Lösungen (siehe oben) werden sorgfältig ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein flüssiger Rückstand, aus dem nach mehrtägigem Stehen noch ein Teil α-Form kristallisiert, die durch Anreiben mit wenig eiskaltem Äther abgetrennt wird. Der Äther enthält eine zunächst ölige Base, die nach längerem Stehen in Eis-Kochsalzmischung zum Teil erstarrt. Die Kristalle (40%) werden von den flüssig gebliebenen Anteilen durch Aufstreichen auf Ton getrennt und in Aceton gelöst. Aus der mit Wasser verdünnten klaren Lösung scheidet sich bei langsamem Verdunsten des Acetons die β-Form des 1-Methyl-3, 5-dipropyl-4-oxy-piperidins in Kristallen vom Schmp. 63—65° ab.

3,658 mg Sbst.: 9,665 mg CO_2; 4,125 mg H_2O.
$C_{12}H_{25}ON$ (199,20) Ber.: C 72,29, H 12,65.
Gef.: C 72,1, H 12,6.

Umlagerung der β-Form in die α-Form: 0,2 g β-Form werden mit 10 ccm 10%igem Natriumamylat 20 Stunden im zugeschmolzenen Rohr in siedendem Anilin (Sdp. 182—184°) erhitzt. Die zunächst als Öl vorliegende Base kristallisiert nach kurzem Stehen zum Teil. Nach zweimaligem Umlösen aus Äther schmelzen die in 20%iger Ausbeute erhaltenen Kristalle bei 112 bis 113°; der Mischschmp. mit der α-Form zeigt keine Depression.

Durch Versetzen der ätherischen Lösung der β-Form mit Methyljodid und Kristallisation der alsbald entstehenden Fällung aus Aceton/Essigester erhält man ein Jodmethylat vom Schmp. 225—227°. Der Mischschmp. mit dem Jodmethylat der α-Form (Schmp. 167—168°) gibt eine Depression auf 165°.

0,1083 g Sbst.: 3,17 ccm n/10 Silbernitratlösung, Kaliumchromat als Indikator.
$C_{13}H_{28}ONJ$ (341,16) Ber.: J 37,21. Gef.: J 37,1.

Auch die β-Form bildet durch 6stündiges Erhitzen mit der doppelten Menge Benzoylchlorid im Wasserbade den Benzoesäureester, dessen Pikrat bei 205—209° schmilzt (aus Alkohol). Der Mischschmp. mit dem Pikrat des Benzoesäureesters der α-Form (Schmp. 190—193°) zeigt eine Depression auf 178—181°.

Das Jodmethylat des Benzoesäureesters der β-Form bildet sich ebenso leicht wie das der α-Form und wird auf die gleiche Weise bereitet und kristallisiert. Schmp. gegen 295°. Der Mischschmp. mit

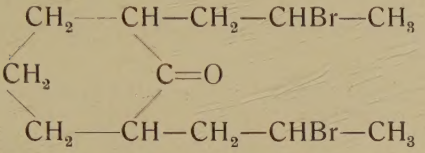
dem Jodmethylat des Benzoesäureesters der isomeren α-Form der Alkoholbase (Schmp. 270—272°) liegt bei 235—240°.

0,1018 g Sbst.: 2,31 ccm n/10 Silbernitratlösung, Kaliumchromat als Indikator.

$C_{20}H_{32}O_2NJ$ (445,19) Ber.: J 28,51. Gef.: 28,8.

α, α'-Di-(β-brompropyl)-cyklohexanon.

XXV



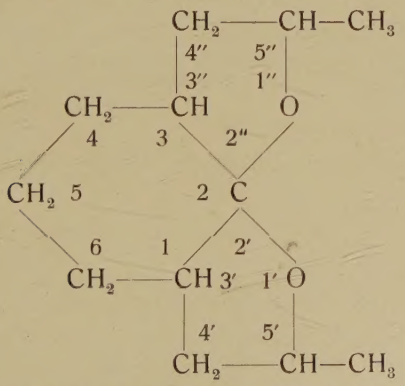
α, α'-Diallylcyklohexanon, Sdp.$_{14}$ 116—118°[24]) wird in der fünffachen Menge Bromwasserstoff-Eisessig gelöst. Im Laufe von einigen Stunden scheidet sich unter Rotfärbung der Mischung ein schweres, rotes Öl aus, das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum innerhalb von 2 Stunden zum größten Teil kristallisiert. Bei längerem Verweilen in der Mutterlauge verschmieren die Kristalle; sie werden daher alsbald mit wenig eiskaltem Essigester angerieben, abgesaugt und aus sehr wenig Essigester umkristallisiert. Schmp. 94—95°. Die Ausbeute beträgt 25% d. Th. Der Körper ist schlecht haltbar; er zieht leicht Feuchtigkeit an und färbt sich auch beim Aufbewahren im Exsikkator allmählich braun.

0,2034 g Sbst.: 0,2234 g AgBr.

$C_{12}H_{20}OBr_2$ (339,99) Ber.: Br 47,0. Gef.: 46,7.

5', 5''-Dimethyl-bis-(tetrahydro-furano)-(3', 2' : 1, 2; 2'', 3'' : 2, 3):cyklohexan.

XXVI



24) Haller, Compt. rend. Acad. Sciences **158**, 1901 [1914].

α, α'-Di-(β-brompropyl)-cyklohexanon wird mit der fünffachen Menge Wasser zum Sieden erhitzt, wobei sofort saure Reaktion auftritt. Durch allmähliche Zugabe von Kaliumbikarbonat hält man möglichst neutral. In kurzer Zeit werden hierzu 2 Mol verbraucht; die Abspaltung des Bromwasserstoffs ist dann beendet. Das auf der Lösung schwimmende, klare Öl wird mit Äther aufgenommen: Sdp.$_{14}$ 115—117°. Die Ausbeute beträgt 70% d. Th. Die Flüssigkeit ist halogenfrei und besitzt den dem Diallylcyklohexanon ähnlichen, erfrischenden Geruch, addiert aber zum Unterschied von diesem kein Brom.

0,1430 g Sbst.: 0,3829 g CO_2; 0,1319 g H_2O.
$C_{12}H_{20}O_2$ (196,16) Ber.: C 73,41 H 10,28.
Gef.: C 73,0 H 10,3.

Vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin auf Anregung und unter der Leitung des Direktors, Herrn Professor Dr. C. Mannich, ausgeführt.

Für die stete Förderung meiner wissenschaftlichen Ausbildung und die mir in reichem Maße zuteil gewordene Unterstützung bin ich Herrn Professor Dr. Mannich zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 15. November 1906 wurde ich, Paul Rudolf Eugen Schumann, als Sohn des im Jahre 1914 verstorbenen Preußischen Ober-Militär-Intendantur-Sekretärs Paul Schumann in Breslau geboren. Ich besuchte das städtische Realgymnasium in Görlitz in Schlesien, das ich im März 1924 mit dem Reifezeugnis verließ, um bis zur Ablegung der pharmazeutischen Vorprüfung in der Hirsch-Apotheke in Peterswaldau (Eulengebirge) als Apotheker ausgebildet zu werden. Nachdem ich danach vier Jahre als Assistent in der Löwen-Apotheke in Neuruppin gearbeitet hatte, begann ich Ostern 1930 an der Universität Berlin das Studium der Pharmazie, das ich im April 1932 mit der pharmazeutischen Prüfung beendete. Darauf war ich weitere sechs Monate in der Löwen-Apotheke in Neuruppin tätig; während dieser Zeit erhielt ich die Approbation als Apotheker. Seit dem 1. November 1932 widme ich mich im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin dem Studium der Chemie; ich bestand im September 1933 das Verbandsexamen und arbeitete dann an meiner Dissertation, die ich im Januar 1935 zum Abschluß brachte.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Anselmino, Bodenstein, Diels, Gilg, Lockemann, Mannich, Heinrich Maier, Pringsheim, Sabalitschka, Schürhoff und Wehnelt.